

重症急性胰腺炎实验动物模型的研究进展

杨元生, 崔淑兰, 陈 垦, 王 晖

杨元生, 陈垦, 广东药学院临床医学院内科学教研室 广东省广州市 510310
崔淑兰, 广东药学院附属门诊部 广东省广州市 510224
王晖, 广东药学院中药学院药理学教研室 广东省广州市 510006
广东省科学事业计划基金资助项目, No. 2007A060305007; No. 2007B030702004
广州市科学技术基金资助项目, No. 2007Z3-E5011
广东省自然科学基金资助项目, No. 8151022401000012
作者贡献分布: 本综述由杨元生完成; 崔淑兰, 陈垦及王晖审核。
通讯作者: 崔淑兰, 教授, 510224, 广东省广州市, 广东药学院附属门诊部. mzbcs1@163.com
电话: 020-34074552
收稿日期: 2009-06-19 修回日期: 2009-08-26
接受日期: 2009-08-31 在线出版日期: 2009-09-08

Advances in the development of experimental animal models of severe acute pancreatitis

Yuan-Sheng Yang, Shu-Lan Cui, Ken Chen, Hui Wang

Yuan-Sheng Yang, Ken Chen, Department of Internal Medicine, College of Clinical Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510310, Guangdong Province, China

Shu-Lan Cui, Out-Patient Department, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510224, Guangdong Province, China

Hui Wang, Department of Pharmacology, College of Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, Guangdong Province, China

Supported by: the Scientific Research Program of Guangdong Province, No. 2007A060305007 and 2007B030702004; the Science and Technology Foundation of Guangzhou, No. 2007Z3-E5011; the Natural Science Foundation of Guangdong Province, No. 8151022401000012

Correspondence to: Professor Shu-Lan Cui, Out-Patient Department, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510224, Guangdong Province, China. mzbcs1@163.com

Received: 2009-06-19 Revised: 2009-08-26

Accepted: 2009-08-31 Published online: 2009-09-08

Abstract

In order to offer clues to the etiology, pathogenesis, pathophysiology and therapy of severe acute pancreatitis (SAP), multiple animal models of SAP have been established. These animal models can simulate different aspects of the disease process of human SAP. Due to different manipulation protocols used in the development of animal models, these animal models can meet

different research needs. A suitable, simple and reproducible animal model should be selected based on experiment purposes. In this article, we will briefly review the recent advances in the development of animal models of SAP and highlight the direction of future research.

Key Words: Severe acute pancreatitis; Animal model; Etiopathogenesis; Retrograde injection

Yang YS, Cui SL, Chen K, Wang H. Advances in the development of experimental animal models of severe acute pancreatitis. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2009; 17(25): 2601-2606

摘要

为探讨重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)的病因、发病机制、病理生理变化及其治疗方法, 已用多种方式建立了活体动物SAP模型。鉴于各种活体SAP模型能在不同侧面模拟人类SAP病变过程, 但操作及控制各异、部分便于动态观察各项指标变化及治疗效果, 可根据不同的实验目的选择合适、操作简单、重复性好的建模方案进行研究。本文简述目前SAP研究现状, 启迪未来探索方向。

关键词: 重症急性胰腺炎; 动物模型; 发病机制; 逆行注射法

杨元生, 崔淑兰, 陈垦, 王晖. 重症急性胰腺炎实验动物模型的研究进展. *世界华人消化杂志* 2009; 17(25): 2601-2606

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/17/2601.asp>

0 引言

重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)是临床上常见的急腹症, 按病理分又名急性坏死性胰腺炎(acute necrotizing pancreatitis, ANP), 起病急, 进展快, 病情重, 死亡率高, 发病机制尚未完全阐明, 且无理想的防治方案, 故复制SAP模型进行病因学和治疗学研究是必要的。因SAP并发症多, 至今尚未找到一种能全面解释SAP发病机制的模型, 继续探索仍是今后的科研焦点。研究发病机制旨在为临床治疗提供新思路。本

背景资料

重症急性胰腺炎(SAP)是临床常见的急腹症, 发病急、进展快、病情重、死亡率高, 且一直以来其发病机制未得到阐明, 成功复制SAP模型是研究发病机制的关键点。目前有多种方法可诱导动物SAP, 但各法均有优劣, 需根据研究目的进行选择。研究SAP发病机制可为疾病的防治提供指导性思路。

同行评议者

戴朝六, 教授, 中国医科大学第二临床学院(盛京医院)肝胆外科; 樊晓明, 主任医师, 复旦大学附属金山医院消化科

研发前沿

本文综述了近年来国内外有关SAP动物模型研究进展,但尚未找到一种能全面阐述SAP病程演变理想模型,对模型的探索仍是今后科研焦点,难点在于如何建立能成功模拟人SAP发病过程的动物模型,为研究其发病机制和治疗开辟新路。

文简述最近几年有关SAP建模及其相关机制的进展,探究目前SAP研究的现状,启迪今后科研探索方向。

1 雨蛙素诱导法

自Lampel *et al*^[1]首次成功用雨蛙素(caerulein, CAE)非创伤性复制大鼠急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)模型后, CAE渐在实验动物AP模型中应用。CAE为多肽类物质,与胆囊收缩素(cholecystokinin, CCK)化学结构及药理作用相似,具有较强的刺激胆囊收缩和胰酶分泌作用。给药途径有2种:(1)静脉注射(intravenous injection, iv)法;(2)腹腔注射(intraperitoneal injection, ip)法。ip法可致更严重和持久的损伤。诱导SAP模型方法为ip CAE 50 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 连续6次,每次间隔1 h。

CAE诱导过氧化物增殖激活受体基因敲除小鼠SAP,以水肿、坏死、中性粒细胞浸润及血清淀粉酶(serum amylase, SAM)升高为特征,研究发现胰腺和肺的炎症浸润与细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)和P-选择蛋白的表达升高有关^[2]。Moreno *et al*^[3]发现CAE诱导雄性CCR5-缺陷(CCR5-deficient, CCR5^{-/-})小鼠AP胰腺损伤比野生型小鼠更严重,研究显示CCR5^{-/-}导致CC化学增殖素水平升高,加重实验性CAE诱导的AP,表明CCR5表达能调节AP的严重程度。CAE诱导小鼠SAP伴有40%腺泡细胞坏死,但诱导大鼠和其他动物通常为轻型和普遍自限性^[4]。此外,Andraus *et al*^[5]将CAE诱导的AP放入中度低温(28 $^{\circ}\text{C}$ -32 $^{\circ}\text{C}$)环境中,发现能加重AP大鼠的炎症反应,可能的机制是在这过程中加速了氧化还原反应的不平衡。总之,CAE诱导基因工程小鼠易得到SAP模型,但研究成本较高,较难推广。

CAE诱导SAP可能机制是大剂量CAE刺激胰酶分泌,引起胰酶异常激活造成胰腺及其他器官损伤。胰酶激活磷脂酶A2(phospholipase A2, PLA2)转化脑磷脂和卵磷脂变成高度细胞毒性的溶血脑磷脂和溶血卵磷脂,损伤血脑屏障,溶解细胞膜的磷脂结构,水解线粒体,导致大脑代谢障碍和水肿^[6]。CAE诱导SAP是否存在其他途径机制还需继续探索证实。

2 无胆盐乙硫氨酸饮食法

为寻找简单易行复制SAP方法,1975年Iombardi *et al*^[7]用无胆盐乙硫氨酸(choline deficient ethionine supplemental, CDE)喂食法成功诱导雌性幼

小鼠SAP。CDE基本配方为蔗糖55.8%,猪油20%,大豆蛋白10%,配以无机盐和各种维生素,再加3%乙硫氨酸。CDE诱导雌性幼鼠SAP,随后发生胰腺及弥漫性腹腔脂肪坏死和若干全身效应如缺氧、酸中毒、血容量减少。为确保同质性和重复性,小鼠的体重、性别、年龄和摄食必须相近匹配,该模型可通过控制饮食CDE的不同持续时间而控制其死亡率。

CDE诱发小鼠SAP机制未阐明,且模型易并发高血糖和低血钙等内分泌紊乱症状,可控性较差,不适宜对新诊疗技术价值评估和成批复制。但成模稳定,复制简便,属非侵入性方法,对内环境影响小,能良好的模拟人体SAP病理生理变化,适于SAP发病机制的探讨和药物效果的研究。此外,Jerrells *et al*^[8]用乙醇(提供36%热量)混合饮食法(通常超过10 d)诱导6-8 mo龄雌性C57BL/6小鼠胰腺炎,研究显示乙醇消耗不会产生胰腺损伤,但在感染强毒病毒后导致更严重和长远的胰腺炎,有趣的是在感染无毒株病毒后也如此,这与病毒在胰腺和脾脏的增加和降低对病毒体液免疫反应有关。

3 L-精氨酸诱导法

1984年Mizunuma *et al*^[9]开创L-精氨酸(L-arginine, L-Arg)复制AP,此后L-Arg便用于动物SAP模型研究。方法:ip L-Arg(2-3 g/kg)2次或3次,每次间隔1 h。L-Arg诱发SAP的机制还未明了,许多研究显示与一氧化氮(nitrogen monoxidum, NO)、细胞因子、氧自由基等介导组织细胞损伤有关。龙友明 *et al*^[10]认为大剂量L-Arg使NO生成增多,NO与巯基作用,使与能量代谢或抗氧化相关酶失活;与铁-硫基团结合,干扰能量代谢;使超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)发生酪氨酸硝基化,丧失其保护作用;直接损伤DNA,导致细胞死亡;降低循环血压,使胰腺血流灌注减少。促炎因子(IL-1, IL-18, TNF- α 等)和抗炎因子(IL-11, IL-10, C5a等)的失衡已被认为是SAP并发远处器官功能损伤的重要因素。有研究示P物质能直接激活TK腺泡细胞受体介导大鼠AP炎症反应^[11]。Rajinder *et al*^[12]对雄性C57BL/6和Balb/c小鼠ip L-Arg(4 g/kg)2剂,间隔1 h诱发SAP模型,发现注射L-Arg后SAM和胰腺髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)均升高,48 h后胰腺MPO活性显著升高,72 h后达到高峰,与SAM高峰相一致,L-Arg损伤胰腺缓慢,于72 h达到高峰,接着高峰损伤,模型组胰腺切片显示

相关报道

近年来人们科研中常用的SAP复制法为Aho改良法,该法技术成熟,效果可靠,成功率较高,然而开腹创伤大、出血多、死亡率和成本均高。现行各种复制法均有优劣,联合法诱导也许是今后寻找理想模型的突破口,CAE联合GDOC较为常用,但其诱发SAP机制未明了,需继续研究。

显著积液, 组织结构紊乱, 腺泡细胞空泡化, 广泛的腺泡细胞坏死和中性粒细胞浸润。

L-Arg诱发SAP简便、价廉、重复性好, 胰腺病变均匀, 对内环境影响小, 损伤小, 且减少了外源性细菌感染机会, 胰腺损害呈现剂量和时间依赖性, 为研究SAP各阶段病变机制和防治提供了良好的途径。

4 逆行注射法

目前最热点的诱发SAP方法, 以模拟胰胆管阻塞, 胆汁和胰液反流为理论基础, 多经主胰胆管逆行注射胰酶激活物或活性胰酶, 能较高成功率的复制动物SAP模型。最常用注射物为3%-5%牛黄胆酸钠(sodiaurocholate, ST), 尚有脱氧胆酸(glycodeoxycholic acid, GDOC)、胆汁混合胰酶、细菌及其毒素等。早期实验主要用狗, 现普遍使用大鼠。逆行注射法分切开十二指肠插管法、直接十二指肠穿刺法及直接胆胰管穿刺法。

4.1 切开十二指肠插管逆行注射法 Aho *et al*^[13]首次采用开腹经十二指肠头, 向胰胆管内逆行注射5% ST成功模拟胆汁反流诱发大鼠SAP模型。Zhang *et al*^[14]建模后观察到SAP大鼠胰腺充血, 水肿, 片状坏死和大量白细胞浸润, 多器官均有病理变化并与临床SAP相似, 有助于多器官损伤发病机制和治疗研究, 研究认为该法创伤小, 操作便捷和成功率高, 是实验研究的理想动物模型。SAP时Caspase-1/ICE活性以及IL-1和IL-18超量产生对肺部损伤发挥重要作用^[15]。近来Lutgendorff *et al*^[16]发现SAP屏障功能障碍是以上皮细胞凋亡和紧密连接蛋白的变更为特征, 并与脂质过氧化作用相联系。Zhang *et al*^[17]以高剂量地塞米松治疗SAP大鼠, 观察到治疗组炎症介质明显降低, 胰头和胰尾细胞凋亡指数升高, 其治疗机制与抑制炎症介质产生和诱导胰腺腺泡细胞凋亡相关。Bax蛋白表达于胰腺腺泡细胞与SAP严重度呈负相关, 而模型组胰头腺泡细胞Bcl-2蛋白表达逐渐增加, 与其病理变化的严重度相关, Bcl-2表达在12 h高于治疗组($P<0.01$), 研究表明地塞米松上调Bax蛋白和抑制Bcl-2蛋白表达均能保护胰腺细胞^[18]。Zhang *et al*^[19]探索黄芩素和善得定对SAP大鼠肝损伤的保护作用, 结果显示二者通过降低Bcl-2蛋白表达水平而提高Bax二聚体的促细胞凋亡作用, 使肝脏Kupffer细胞和肝细胞凋亡, 从而减轻肝脏的病理变化, 降低血清丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)和天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotrans-

ferase, AST)含量和改善SAP大鼠的生存。最近Matsumura *et al*^[20]发现早期免疫反应的抑制可能是感染性并发症的发生机制。切开十二指肠, 创伤大、易损伤血管致出血, 且有易发生肠漏、肠腔狭窄及腹腔感染等不足, 人们对其进行了许多改良。

4.2 直接十二指肠穿刺法 全麻后行剖腹术找出十二指肠乳头并确定胆胰管开口, 在其对侧肠系膜无血管区钻一小孔将导管逆行插入胆胰管, 以0.2 mL/min的速度灌注诱导剂, 术毕逐层关腹为Aho法改良后常用的复制动物SAP法。Bluth *et al*^[21]在肝门处结扎总胆胰管, 插管后注射3% ST诱发SD大鼠ANP, ANP诱导再生蛋白(regenerating protein, reg-1)受体RNA在胰腺组织中表达, 但reg-1受体表达于腺泡细胞和导管损伤后, 这可能允许reg-1提高其再生作用, 表明reg-1及其受体在胰腺炎损伤反应和康复中均有重要作用。Comert *et al*^[22]按改良法建模并尝试联合高压氧和别嘌呤醇治疗实验性ANP大鼠, 发现联合法能更有效地阻止胰腺损伤进程, 使SAM, 组织病理评分, 氧化应激标记及细菌易位等均有较好改善。

Zhang *et al*^[23]建模后发现肝脏和肾脏核因子- κ B(nuclear factor-kappa B, NF- κ B)表达水平升高, NF- κ B介导炎症反应致器官损伤。NF- κ B是一种重要的炎症调控因子, SAP时大鼠胰腺组织中NF- κ B过度激活, 活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)生成增加, 而NBD多肽可能通过抑制NF- κ B激活, 调节ROS合成, 使NF- κ B表达减低, ROS合成减少, 胰腺病理损伤减轻^[24]。NF- κ B p65在SAP发生和发展过程中发挥着重要作用, 活化的胰弹性蛋白酶激活NF- κ B p65经TLR4/NF- κ B路径发挥其炎症反应诱导效应, 随后发生胰腺自身消化损伤及胰腺外器官损伤^[25]。体外研究发现NF- κ B表达与ICAM-1 mRNA表达呈正相关, 脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)刺激AR42J细胞炎性反应时NF- κ B表达及活性增强, 并调控着致炎细胞因子ICAM-1表达, 认为抑制NF- κ B的表达及活性可能为治疗AP提供新途径^[26]。该法对十二指肠创伤小, 但遗留穿刺孔, 易出现肠漏和腹腔感染, 穿刺针易损伤肠壁及乳头处血管引起出血, 且注射物易经“假道”反流影响复制成功率。

4.3 直接胆胰管逆行注射法 操作特点是直接经胆胰管穿刺逆行注射诱导剂复制SAP。Qiu *et al*^[27]观察到SAP组SAM、内皮素-1(endothelin-1,

创新盘点
本文概述了SAP动物模型研究的相关进展, 包括CAE法、CDE法、*L*-Arg法、逆行注射法、结扎法、联合法、胰腺被膜下注射法; 侧重于对逆行注射法的阐述, 突出了该法在SAP发病机制科研中的重要性, 并提出了联合法建模可能为今后研究方向。

应用要点

本文阐述了建立理想SAP动物模型对研究SAP发病机制有重要作用,不断深入认识发病机制,为探讨和研发临床治疗SAP的理想方案,减少并发症和降低死亡率有一定的现实意义,并为后续的科研提供了方向和思路。

ET-1)、TNF- α 浓度显著升高,低分子量肝素能使上述指标均显著下降($P<0.01$),阻止炎症爆发的启动,并通过抗纤维蛋白酶作用、下调血清ET-1和TNF- α 水平减轻微循环障碍(microcirculatory disorder, MCD)的严重度,提高SAP的生存率。He *et al*^[28]研究显示ST诱导ANP组中谷胱甘肽合成酶(glutathione synthetase, GSH)、SOD和三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)水平显著下降,导致细胞骨架戏剧性改变并早期瓦解和F-肌动蛋白丢失,用康得灵腹膜内治疗大鼠能恢复减少的内源性抗氧化剂(GSH, SOD),限制细胞膜过氧化,减少ATP的消耗。此外, Xu *et al*^[29]用5% ST诱导杂种狗SAP并发肠道感染模型,发现对SAP狗早期生态免疫营养(ecoimmunonutrition, EIN)能维持肠道黏膜屏障完整性和减少细菌迁移发生率。

总之,逆行注射法复制SAP模型效果可靠,但AP的严重度和重复性很大程度上取决于灌注物、灌注压、灌注量和时间,且灌注物的浓度也影响所诱导SAP的严重度,故宜做病因学而非治疗学研究。不足是操作较繁杂、创伤大、费用及死亡率高,然而,逆行注射法技术成熟是目前较理想的SAP制备方法。

5 结扎法

该法为临床科研常用的诱导SAP法,依据是胆管内压力升高,使胆汁、胰液及肠内容物反流进入胰腺,损伤胆胰管黏膜屏障,激活胰酶,引起胰腺损伤,继发全身炎症反应和多器官功能障碍严重后果。结扎法分十二指肠闭袢法和单纯胆胰管结扎法。前者为结扎十二指肠乳头近、远两端肠腔导致十二指肠内容物(胆汁、胰液和肠内容物)反流入闭袢环,逆流入胆胰管,可诱导不同严重度的AP大鼠。缺陷是该法易致细菌易位而不利推广。Sawa *et al*^[30]诱发雌性C3H/HeN小鼠SAP模型,并ip抗高迁移率族-1(anti-high mobility group box 1, Anti-HMGB1), SAP时Anti-HMGB1可显著减轻SAM升高水平及胰腺和肺的组织学改变,且明显改善SAP时血清ALT和肌酐的升高,却加重了肠道细菌易位至胰腺,表明高迁移率族-1(high mobility group box 1, HMGB1)在SAP炎症反应和器官损伤中可能是一个关键介质。Yang *et al*^[31]发现缓释丙酮酸乙酯疗法能降低实验性SAP大鼠血清HMGB1水平,减轻SAP的严重程度,保护远处器官免受损伤并延长SAP大鼠的生存时间,推测对SAP患者也可

能有效。胆胰管结扎法为在奥狄括约肌处结扎总胆胰管,使胰液流出受阻和潜在胆汁反流入胰管产生胰腺炎。有学者统计该法只在美洲鼠才致SAP^[4]。因单纯结扎胆胰管诱导SAP动物局限,不适推广。

十二指肠闭袢法成模与人体胆汁反流性SAP相似且稳定,但阻断肠道致胃潴留,干扰了机体内环境,胆胰管内压力随时间推移而升高, SAP进展快且死亡率高,故该法只适合短期病因学而不宜中长期治疗研究,限制普及。

6 胰腺被膜下注射法

是复制SAP常用方法,机制为被膜下注射诱导剂直接损伤胰腺细胞,使腺泡细胞破裂释放胰酶,并激活胰酶造成胰腺自身消化,出血和坏死,胰酶入血继发MCD和多器官损伤。诱导剂有ST、GDOC、胆汁混合胰酶等,以ST最常用。操作是全麻动物后行剖腹术,找出确认胰腺,用5号注射针逆行刺入胰腺被膜下缓慢注射诱导剂,使被膜均匀隆起,注毕拔针压迫针口2 min,逐层关腹。5% ST诱导SD大鼠ANP 5-10 min后,胰腺水肿和点状出血,血流显著减慢($P<0.01$), ANP组病理恶化明显,肠内MPO活性明显升高($P<0.01$),研究显示肠内血流与MPO活性呈负相关($r = -0.981, P<0.01$),与病理学评分呈负相关($r = -0.922, P<0.05$),认为MCD是ANP肠道损伤的一个重要因素^[32]。Zhang *et al*^[33]发现胰腺的病理变化随时间延长而变得更严重, ANP组肺病理变化明显加重,肺湿/干比重显著增加($P<0.05$), MPO活性显著高于对照组($P<0.01$),认为MCD是ANP肺损伤的重要因素。Dang *et al*^[34]观察到ANP组血清IL-2水平显著高于对照组($P<0.01$),并在6 h时达到高峰,血清IL-10水平在6 h和12 h时显著高于对照组($P<0.01$), IL-2/IL-10值在0.5 h和2 h时显著高于对照组($P<0.01$), ANP组病理变化明显加重。SAP早期观察到胃血流减少和炎症介质增加,这在胃黏膜损伤中为重要因素^[35]。该法建模可靠、制备简单、快捷, SAP病程进展较缓,死亡率相对低,适于SAP及并发症治疗学研究,缺点是易损伤被膜下血管致出血,影响模型评价。

7 联合法

鉴于以上各种复制法均有其缺陷,联合法诱导SAP可能是较为理想的方法,他综合各法优点,趋长避短。Kleinhans *et al*^[36]以1 mL/h速度

iv CAE 5 mg/(kg·h)超过6 h, 联合ip GDOC(10 mmol/L)成功复制SAP模型, 并观察到胰腺明显MCD及白细胞粘连. 联合法诱导SAP机制还未清楚, 可能与胰腺MCD、多种炎症因子及补体的释放与激活有关, 尚需进一步求证. Hackert *et al*^[37]在容量、时间和压力控制下ip GDOC(2.5 mmol/L)入胰管联合动脉内注射CAE 5 μg/(kg·h)超过6 h诱导SAP, 活体显微镜检查发现SAP组血小板-内皮相互作用显著增多, 红细胞速率减慢, 白细胞黏附性增强, 研究显示SAP急性期血小板激活发挥着重要作用, 血小板-内皮相互作用在轻型AP期间是短暂的, 但在SAP是牢固的吸附相连引起凝集和灌注衰竭, 血小板-内皮及血小板-白细胞相互作用以及血栓素的释放在AP进展中有不同的重要性. Chen *et al*^[38]研究显示AP引起血小板激活因子释放, 诱导系统效应有助于MCD和多器官功能衰竭, 并示为SAP进展中的关键介质, 导致并发症和难以承受的高死亡率. Hartwig *et al*^[39]将导管套入胆胰管并重力引流胆汁和胰液5 min后在肝门处夹闭总肝管, 在一定条件下逆行注射GDOC氢氧化钠缓冲液进入胆胰管, 并iv CAE 6 h后成功诱导Wistar大鼠SAP, 研究发现SAP大鼠血浆C3a水平显著升高并强力激活补体, 以补体和白细胞间相互作用为基础, 通过可溶性补体受体-1抑制补体、阻断其激活, 使C3a水平和总溶血活性下降, 这在SAP白细胞相关性器官损伤的治疗中可能是一个有用的选择.

联合法诱导SAP胰腺坏死均匀, 病理形态与人类相似, 并可通过改变GDOC浓度、剂量及注射速度人为的控制AP严重程度, 适合SAP各病变阶段病因及治疗学研究. 此外, CAE联合LPS腹腔注射亦可诱导ANP模型. 联合法操作简单, 重复性好、成模快且稳定, 是一种比较理想的建模方法, 适合推广.

8 结论

探索尽可能重现人类SAP发病过程的理想动物模型, 应具备操作简便、重复性好、价廉、发病机制和治疗反应等与人类SAP相似, 目的是寻找理想的SAP治疗方案. 尽管人们已探索过多种方法, 如CAE法、L-Arg法、逆行注射法等, 但各法均有其优劣, 都不能完全解释SAP病程中病理生理变化, 只能依不同研究目的选择相应模型. SAP并发症多且重, 是其高死亡率主因, 探索SAP并发症模型及其发病机制和治疗策略是

今后研究的新视窗, 分个器官发病机制的探讨, 后再系统总结内在联系串联成体系可能是探索SAP疾病的突破口. 联合改良现有建模法, 也许是系统研究SAP发病机制的切入点.

9 参考文献

- 1 Lampel M, Kern HF. Acute interstitial pancreatitis in the rat induced by excessive doses of a pancreatic secretagogue. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1977; 373: 97-117
- 2 Genovese T, Mazzone E, Di Paola R, Muia C, Crisafulli C, Malleo G, Esposito E, Cuzzocrea S. Role of peroxisome proliferator-activated receptor- α in acute pancreatitis induced by cerulein. *Immunology* 2006; 118: 559-570
- 3 Moreno C, Nicaise C, Gustot T, Quertinmont E, Nagy N, Parmentier M, Louis H, Devière J. Chemokine receptor CCR5 deficiency exacerbates cerulein-induced acute pancreatitis in mice. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 291: G1089-G1099
- 4 van Minnen LP, Blom M, Timmerman HM, Visser MR, Gooszen HG, Akkermans LM. The use of animal models to study bacterial translocation during acute pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 682-689
- 5 Andraus W, Jukemura J, Dutra F, Bechara E, Cunha JE, Leite KR, Machado MC. Oxidative stress is enhanced by hypothermia imposed on cerulein-induced pancreatitis in rats. *Clinics (Sao Paulo)* 2007; 62: 483-490
- 6 Zhang XP, Tian H. Pathogenesis of pancreatic encephalopathy in severe acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007; 6: 134-140
- 7 Lombardi B, Rao NK. Acute hemorrhagic pancreatic necrosis in mice. Influence of the age and sex of the animals and of dietary ethionine, choline, methionine, and adenine sulfate. *Am J Pathol* 1975; 81: 87-100
- 8 Jerrells TR, Vidlak D, Strachota JM. Alcoholic pancreatitis: mechanisms of viral infections as cofactors in the development of acute and chronic pancreatitis and fibrosis. *J Leukoc Biol* 2007; 81: 430-439
- 9 Mizunuma T, Kawamura S, Kishino Y. Effects of injecting excess arginine on rat pancreas. *J Nutr* 1984; 114: 467-471
- 10 龙友明, 陈垦, 谢文瑞. L-精氨酸制备大鼠急性轻症胰腺炎模型的研究. *广东药学院学报* 2006; 22: 662-664
- 11 Broccardo M, Linari G, Agostini S, Amadoro G, Carpino F, Ciotti MT, Petrella C, Petrozza V, Severini C, Improta G. Expression of NK-1 and NK-3 tachykinin receptors in pancreatic acinar cells after acute experimental pancreatitis in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 291: G518-G524
- 12 Dawra R, Sharif R, Phillips P, Dudeja V, Dhaulakhandi D, Saluja AK. Development of a new mouse model of acute pancreatitis induced by administration of L-arginine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G1009-G1018
- 13 Aho HJ, Koskensalo SM, Nevalainen TJ. Experimental pancreatitis in the rat. Sodium taurocholate-induced acute haemorrhagic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1980; 15: 411-416
- 14 Zhang XP, Ye Q, Jiang XG, Ma ML, Zhu FB, Zhang

名词解释

高迁移率族-1: 一种高度保守的核蛋白, 广泛分布于哺乳动物细胞中, 有多种细胞生物效应, 也为细胞骨架蛋白并参与转录调节, 具有致死作用, 是内毒素致死效应晚期重要炎症介质, 此外, 对血液系统和免疫系统亦有影响.

同行评价

本文较为全面论述了重症急性胰腺炎实验动物模型的研究进展,内容较全面,层次较为清楚,逻辑性强,参考文献新,对临床上开展重症急性胰腺炎动物实验有重要的参考价值。

- RP, Cheng QH. Preparation method of an ideal model of multiple organ injury of rat with severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4566-4573
- 15 Zhang XH, Zhu RM, Xu WA, Wan HJ, Lu H. Therapeutic effects of caspase-1 inhibitors on acute lung injury in experimental severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 623-627
- 16 Lutgendorff F, Nijmeijer RM, Sandström PA, Trulsson LM, Magnusson KE, Timmerman HM, van Minnen LP, Rijkers GT, Gooszen HG, Akkermans LM, Söderholm JD. Probiotics prevent intestinal barrier dysfunction in acute pancreatitis in rats via induction of ileal mucosal glutathione biosynthesis. *PLoS One* 2009; 4: e4512
- 17 Zhang XP, Chen L, Hu QF, Tian H, Xu RJ, Wang ZW, Wang KY, Cheng QH, Yan W, Li Y, Li QY, He Q, Wang F. Effects of large dose of dexamethasone on inflammatory mediators and pancreatic cell apoptosis of rats with severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 5506-5511
- 18 Zhang XP, Tian H, Lu B, Chen L, Xu RJ, Wang KY, Wang ZW, Cheng QH, Shen HP. Tissue microarrays in pathological examination of apoptotic acinar cells induced by dexamethasone in the pancreas of rats with severe acute pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007; 6: 527-536
- 19 Zhang XP, Zhang J, Ren Z, Feng GH, Zhu W, Cai Y, Yang QJ, Ju TF, Xie Q, Yuan WQ. Study on protecting effects of baicalin and octreotide on hepatic injury in rats with severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6551-6559
- 20 Matsumura N, Takeyama Y, Ueda T, Yasuda T, Shinzeki M, Sawa H, Nakajima T, Kuroda Y. Decreased expression of Toll-like receptor 2 and 4 on macrophages in experimental severe acute pancreatitis. *Kobe J Med Sci* 2007; 53: 219-227
- 21 Bluth MH, Patel SA, Dieckgraefe BK, Okamoto H, Zenilman ME. Pancreatic regenerating protein (reg I) and reg I receptor mRNA are upregulated in rat pancreas after induction of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4511-4516
- 22 Comert B, Isik AT, Aydin S, Bozoglu E, Unal B, Deveci S, Mas N, Cinar E, Mas MR. Combination of allopurinol and hyperbaric oxygen therapy: a new treatment in experimental acute necrotizing pancreatitis? *World J Gastroenterol* 2007; 13: 6203-6207
- 23 Zhang XP, Zhang L, Chen LJ, Cheng QH, Wang JM, Cai W, Shen HP, Cai J. Influence of dexamethasone on inflammatory mediators and NF-kappaB expression in multiple organs of rats with severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 548-556
- 24 谢文瑞, 陈垦, 阳小雅, 龙友明, 王晖, 刘君君, 杨剑. 核因子- κ B在急性胰腺炎中的激活及NBD多肽的干预作用. *世界华人消化杂志* 2008; 16: 1980-1984
- 25 Xia SH, Fang DC, Hu CX, Bi HY, Yang YZ, Di Y. Effect of BN52021 on NFkappa-Bp65 expression in pancreatic tissues of rats with severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 882-888
- 26 刘学进, 陈垦, 龙友明, 王晖, 谢文瑞. 不同浓度的脂多糖刺激AR42J细胞对NF- κ B及ICAM-1表达的影响. *广东药学院学报* 2007; 23: 71-75
- 27 Qiu F, Lü XS, Huang YK. Effect of low molecular weight heparin on pancreatic micro-circulation in severe acute pancreatitis in a rodent model. *Chin Med J (Engl)* 2007; 120: 2260-2263
- 28 He ZY, Guo RX. Effects of chondroitin sulfate on alteration of actin cytoskeleton in rats with acute necrotizing pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007; 6: 537-543
- 29 Xu GF, Lu Z, Gao J, Li ZS, Gong YF. Effect of ecoimmunonutrition supports on maintenance of integrity of intestinal mucosal barrier in severe acute pancreatitis in dogs. *Chin Med J (Engl)* 2006; 119: 656-661
- 30 Sawa H, Ueda T, Takeyama Y, Yasuda T, Shinzeki M, Nakajima T, Kuroda Y. Blockade of high mobility group box-1 protein attenuates experimental severe acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 7666-7670
- 31 Yang ZY, Ling Y, Yin T, Tao J, Xiong JX, Wu HS, Wang CY. Delayed ethyl pyruvate therapy attenuates experimental severe acute pancreatitis via reduced serum high mobility group box 1 levels in rats. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4546-4550
- 32 Zhang JX, Dang SC, Qu JG, Wang XQ. Preventive effect of tetramethylpyrazine on intestinal mucosal injury in rats with acute necrotizing pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 6386-6390
- 33 Zhang JX, Dang SC. Ligustrazine alleviates acute lung injury in a rat model of acute necrotizing pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2006; 5: 605-609
- 34 Dang SC, Zhang JX, Qu JG, Mao ZF, Wang XQ, Zhu B. Dynamic changes of IL-2/IL-10, sFas and expression of Fas in intestinal mucosa in rats with acute necrotizing pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 2246-2250
- 35 Dang SC, Zhang JX, Qu JG, Wang XQ, Fan X. Ligustrazine alleviates gastric mucosal injury in a rat model of acute necrotizing pancreatitis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007; 6: 213-218
- 36 Kleinhans H, Mann O, Schurr PG, Kaifi JT, Hansen B, Izbicki JR, Strate T. Oxygen radical formation does not have an impact in the treatment of severe acute experimental pancreatitis using free cellular hemoglobin. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 2914-2918
- 37 Hackert T, Pfeil D, Hartwig W, Fritz S, Schneider L, Gebhard MM, Büchler MW, Werner J. Platelet function in acute experimental pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2007; 11: 439-444
- 38 Chen C, Xia SH, Chen H, Li XH. Therapy for acute pancreatitis with platelet-activating factor receptor antagonists. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4735-4738
- 39 Hartwig W, Klafs M, Kirschfink M, Hackert T, Schneider L, Gebhard MM, Büchler MW, Werner J. Interaction of complement and leukocytes in severe acute pancreatitis: potential for therapeutic intervention. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 291: G844-G850

编辑 李军亮 电编 吴鹏朕